

Title	ラット胃における内分泌および外分泌細胞に関する電子顕微鏡的検索 I. 正常ラット胃における内分泌細胞
Author(s)	佐野, 正博
Citation	日本外科宝函 (1976), 45(4): 243-264
Issue Date	1976-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2433/208136
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

原 著

ラット胃における内分泌および外分泌
細胞に関する電子顕微鏡的検索

I. 正常ラット胃における内分泌細胞

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：日笠頼則教授）
関西電力病院 外科（院長：杉本雄三博士）

佐 野 正 博

（原稿受付：昭和51年5月15日）

Electron Microscopic Studies on Endocrine cells
and Exocrine cells in Gastric Mucosa of Rats

I. Endocrine cells in Gastric Mucosa of Fasting Rats

MASAHIRO SANO

The 2nd Surgical Department, Kyoto University, Faculty of Medicine

(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

The Surgical Department, Kansai-Denryoku Hospital

(Director : Dr. YUZO SUGIMOTO)

Basal granulated (endocrine) cells in the gastric mucosa of rats were examined by light and electron microscopy after a 48-hour fast.

Light microscopy and toluidine blue stain, oval or pyramidal clear cells containing cytoplasmic granules at high magnification were easily distinguished from the other cells in the epithelium. These cells were observed mainly in the deeper two-thirds of the pyloric gland and in the basal area of the fundus gland.

These cells were identified as endocrine cells in adjacent Epon embedded sections examined by electron microscopy.

Electron microscopically, they showed a well-developed Golgi apparatus, free ribosomes, rough endoplasmic reticulum, mitochondria, centrioles, microfilaments, and various characteristic secretory granules.

Key Words : Fine structure, Endocrine cells of the rat stomach, Gastrointestinal hormone.
Present address : Surgical department, Shizuoka City Hospital, 10-93, Otemachi, Shizuoka City, Japan. 〒 420

Most of the endocrine cells of the pyloric gland were on the surface of the lumen of the gland with specific microvilli at their apexes, suggesting that these endocrine cells receive chemical stimuli from the lumen. The endocrine cells of the fundus glands, on the other hand, were not on the surface of the lumen, and, in the neighborhood of some of them, nerve endings were observed. Nerve-endocrine cell relationships with direct connections between them could not be found in the rat gastric mucosa, but the above findings suggest that the endocrine cells in the fundus glands may be regulated by nervous stimulation.

The endocrine cells in the rat stomach were classified as at least 7 cell types according to the morphology of their fine structures: types G, EC, D, D₁ and IV in the pyloric glands, and ECL and A in the fundus glands.

G cells are most numerous in the pyloric glands. Secretory granules fill the cytoplasm. These granules are usually round or oval in shape, about 250-300 m μ in diameter. The electron density of the secretory granules is usually low.

EC cells are often seen in the pyloric glands. The secretory granules in the EC cells are diffusely scattered in the cytoplasm, and are polymorphous in shape, about 200 m μ in size, of high electron density.

D cells are also frequently observed in the pyloric glands. Round secretory granules of moderate electron density, about 150-200 m μ in diameter, are located in the basal portion of the cells.

D₁ cells are also frequently seen in the pyloric glands. They have well-developed microfilaments near the nucleus. Round secretory granules of high electron density are also located mainly in the basal portion of the cell.

Type IV cells are frequently observed in the pyloric glands. They contain a few cored-vesicular secretory granules, about 250-500 m μ in diameter.

ECL cells are the predominant endocrine cells in the fundus glands. They have many, relatively large (about 300-500 m μ in diameter) secretory granules of low electron density.

A cells are also observed in the fundus glands. They have many round secretory granules about 200-250 m μ in diameter of high electron density.

These endocrine cells observed in the rat stomach were thought to be "gastrointestinal hormone" producing cells.

The relationships between these cell types and the hormones they secrete are discussed in this paper.

I 緒 言

消化管の分泌および運動機能を調節する「消化管ホルモン」は、Bayliss & Starling (1902) によるセクレチンの発見, Edkins (1905) によるガストリンの発見

など、概念としては、今世紀初頭から存在していたが、これらが、「消化管ホルモン」として再認識されはじめたのは、Gregory & Tracy ら (1964, 1966) によって、ガストリンの化学構造が決定されてからである。

「消化管ホルモン」は、また、臨床病理学的には、カルチノイド症候群 (Thorson ら 1954) や Carcinoid Spectrum (Sjoerdsma & Melmon 1964), Zollinger-Ellison 症候群 (Zollinger-Ellison 1955; Gregory ら 1960; Covallero ら 1967; Polak ら 1972), WDHA 症候群 (Marks ら 1967), あるいは、悪性貧血 (Rubin 1969; McGuigan & Trudeau 1970; Creutzfeldt ら 1971; Korman ら 1972) などの諸疾患との関連性から検討されており、近年、血中ホルモン量の測定法や分泌源に関する組織学的検索法などの開発により、さらに、「消化管ホルモン」に関する研究は飛躍的に発展した。

まず、McGuigan (1968a) や Yalow & Berson (1970a, b; 1971) らによって開発されたガストリンの放射免疫測定法 (Radio-immunoassay) は、ガストリンの分泌機構の解明に大きな役割をなし、最近では、広く一般にも利用されるようになった。本法は、ガストリンを中心とした消化管ホルモンと、胃・十二指腸潰瘍 (Trudeau & McGuigan 1970; McGuigan & Trudeau 1973a) や胃癌 (McGuigan & Trudeau 1973b) などの消化器疾患との関連のみならず、消化管の分泌機能や運動機能についての再検討にも役立っている。しかし、なお、放射免疫測定法自体に若干の問題があり (McGuigan 1973c), さらに、そのほかの消化管ホルモンに関する放射免疫測定法の確立など、今後さらに解明されるべき課題が胎されている。

つぎに、組織学における特殊染色法や電子顕微鏡の発達も、消化管ホルモンの分泌源や分泌機序の解明に、大きく貢献した。

胃腸管粘膜には、腸クロム親和性細胞 (Enterochromaffin cell) や好銀性細胞 (Argyrophil cell) など、いわゆる基底顆粒細胞の存在することが知られていたが、胃腸管に存在するセロトーンの発見 (Rapport ら 1948; Erspamer & Asero 1952) や、グルカゴン様物質の発見 (Sutherland & Duve 1948) などから、これらの基底顆粒細胞が、その起源細胞として注目をあつめ、内分泌機能をもつことが推定されるようになってきた (Feyrter 1953)。その後、摩ラ氏島および胃腸管に存在する基底顆粒細胞が、互に、形態学的、組織化学的に類似性を示すことが実証され、胃腸管の基底顆粒細胞、殊に、好銀細胞とグルカゴンとの関連性が強く示唆され (Solcia & Sampietro 1965), 消化管粘膜にも、特殊な内分泌機能をもった細胞の存在することが知られるようになった。そして、近年、これ

らの基底顆粒細胞は、「消化管ホルモン」を産生する内分泌細胞として認められるに至った。(Solcia ら 1969, 1971; Pearse & Bussolati 1972)。しかし、組織学上、蛍光抗体法以外には、通常の光学顕微鏡下で、個々の「消化管ホルモン」をとらえることは未だ不可能で (McGuigan & Greidar 1971; McGuigan ら 1972), また、蛍光抗体法にしても、抗原として用いるホルモンの合成、抗原性、間接法などなお手技上の問題点を貽している。

一方、電子顕微鏡 (電顕) を用いた、種々の動物における基底顆粒細胞 (内分泌細胞) の微細構造の検索も、消化管ホルモンの分泌源の解明に大きな役割を果たし、電顕的に観察された、基底顆粒細胞内における、特殊な分泌顆粒の存在や蛋白合成に重要なリボゾーム、粗面小胞体、ゴルジ装置などの存在は、これら基底顆粒細胞が、ポリペプチド分泌の内分泌機能をもつことを推定させるに至った (Kurosumi ら 1958; Helander 1961) が、同時に、これらの内分泌細胞が、数種の細胞型に分類され得ることが判明した (Ito & Winchester 1963; Toner 1964)。その後、Solcia ら (1967) が、従来の腸クロム親和性細胞 (EC 細胞) とは区別して、胃幽門腺領域の non-EC 細胞を、ガストリン産生の G 細胞と命名して以来、胃腸管の内分泌細胞の微細構造の検索は、消化管ホルモンとの関連性に重点がおかれ、近年、種々の動物において (Orci ら 1968; Carvalho ら 1968; Capella ら 1969; Vassallo ら 1969; Forssmann ら 1969; Penttilä 1969; Ferreira 1971; Capella ら 1971), あるいは、ヒトにおいて (Solcia ら 1969; Pearse ら 1970; Kobayashi ら 1970, 1971; Sasagawa ら 1970; Vassallo ら 1971; Osaka ら 1971; Rubin 1972a), 盛んにそれが行われるようになり、これら内分泌細胞が、消化管ホルモンの起源細胞であることが認識されるようになった。そして、これらの消化管内分泌細胞は、Pearse ら (1968, 1969, 1971) によっては、APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) 系細胞の一員とみなされ、また、Fujita ら (1973) は、GEP (Gastro-entero-pancreatic) 内分泌系細胞として、総括するに至った。

現在、かゝる消化管内分泌細胞は、電顕的に、数種の細胞型に分類されており、胃においては、G 細胞、EC 細胞、D 細胞、D₁ 細胞、ECL 細胞、A 細胞の 6 型が確認されている (Solcia ら 1973)。

しかし、電顕レベルにおける検索でも、細胞型やそれに対応した消化管ホルモンとの関連などは、一部の

ものを除けば、未だ、その詳細は十分に解明されていない。

このように、消化管ホルモンに関する研究は、どの分野をみても、その詳細な点ともなると、なお今後の検索に俟たねばならない現況である。

著者は、消化管ホルモンの分泌源である消化管内分泌細胞について、主として電顕的に、ラットを用いて、その胃における種類と分布を検索した。

Ⅱ. 実験材料ならびに実験方法

実験動物として、体重 250 g 前後のウィスター系雄ラットを使用した。2 日間、水のみを与え飼育したのち、断頭屠殺し、すみやかに開腹し、胃を切除したのち、胃幽門部および胃体部から、約 3～5 mm 大の粘膜片を採取した。直ちに、それを 0.2 M cacodylate buffer で pH 7.3 に調製した、約 4℃ の 4% glutaraldehyde 溶液を盛った皿中に移し、この粘膜片を約 1 mm³ の大きさに細切し、さらに、これらと同じ固定液を入れた瓶中で、4℃ で、2 時間、固定した。

その後、これらの小組織片を、4℃ の、同 cacodylate buffer により、30 分間隔で、5 回、洗滌したのち、同 cacodylate buffer 中に、2～3 日間放置した。すべての小組織片を、同 cacodylate buffer で調製した、4℃、1% OsO₄ 溶液で、1 時間再固定し、増強アルコール列および propylene oxide で脱水した上、Epon 812 (Luft 1961) で包埋した。

超薄切片の作成は、Porter-Blum MTⅡ型に、自製ガラスナイフを装着して行った。

厚さ、約 1μ の切片は、toluidine blue で染色したのち、光学顕微鏡下で観察し、厚さ、約 600～800Å の超薄切片は、酢酸ウラニウム (Watson 1958) で約 10 分間、クエン酸鉛 (Reynolds 1963) で約 1 分間、染色したのち、日立 HS 7 D 型電子顕微鏡を用いて観察した。

Ⅲ. 実験成績

A. 光学顕微鏡的观察および隣接切片の電子顕微鏡的观察所見

胃幽門腺内分泌細胞は、toluidine blue 染色後の、光顕観察では、明るい胞体をもつ、錘体形または卵円形の細胞として観察され、他の上皮細胞とは容易に区別された。

高倍率では、これら内分泌細胞の細胞質内に、多数の顆粒の存在が認められ (Fig. 1a)、それら細胞の基

底面は基底膜に接しており、同時に一部のものでは、細胞の先端が、腺腔にも接していた。これら内分泌細胞は、主として、幽門腺の中部から深層にかけて散在、あるいは、集在して分布している。

一方、胃底腺領域の内分泌細胞も、toluidine blue で染色されず、光顕下では、楕円形、長方形あるいは半円状の、明調の細胞としてみとめられ、他の胃底腺細胞と区別される。

これらの細胞も、また、高倍率で、細胞内に顆粒が認められ (Fig. 2a)、その基底部は基底膜に接していた。しかし、細胞先端が腺腔に面した細胞は全く観察されなかった。これらの内分泌細胞は、主として、胃底腺の深層に散在して分布している。

光顕レベルでのこれらの細胞が、内分泌細胞であることは、隣接切片を用いた電顕レベルでの観察で確認された (Fig. 1b, 2b)。

しかし、光顕レベルでの観察では、これらの内分泌細胞を、幾種かの細胞型に分類することは不可能であった。

B. 電子顕微鏡的观察所見

1. 一般的事項について

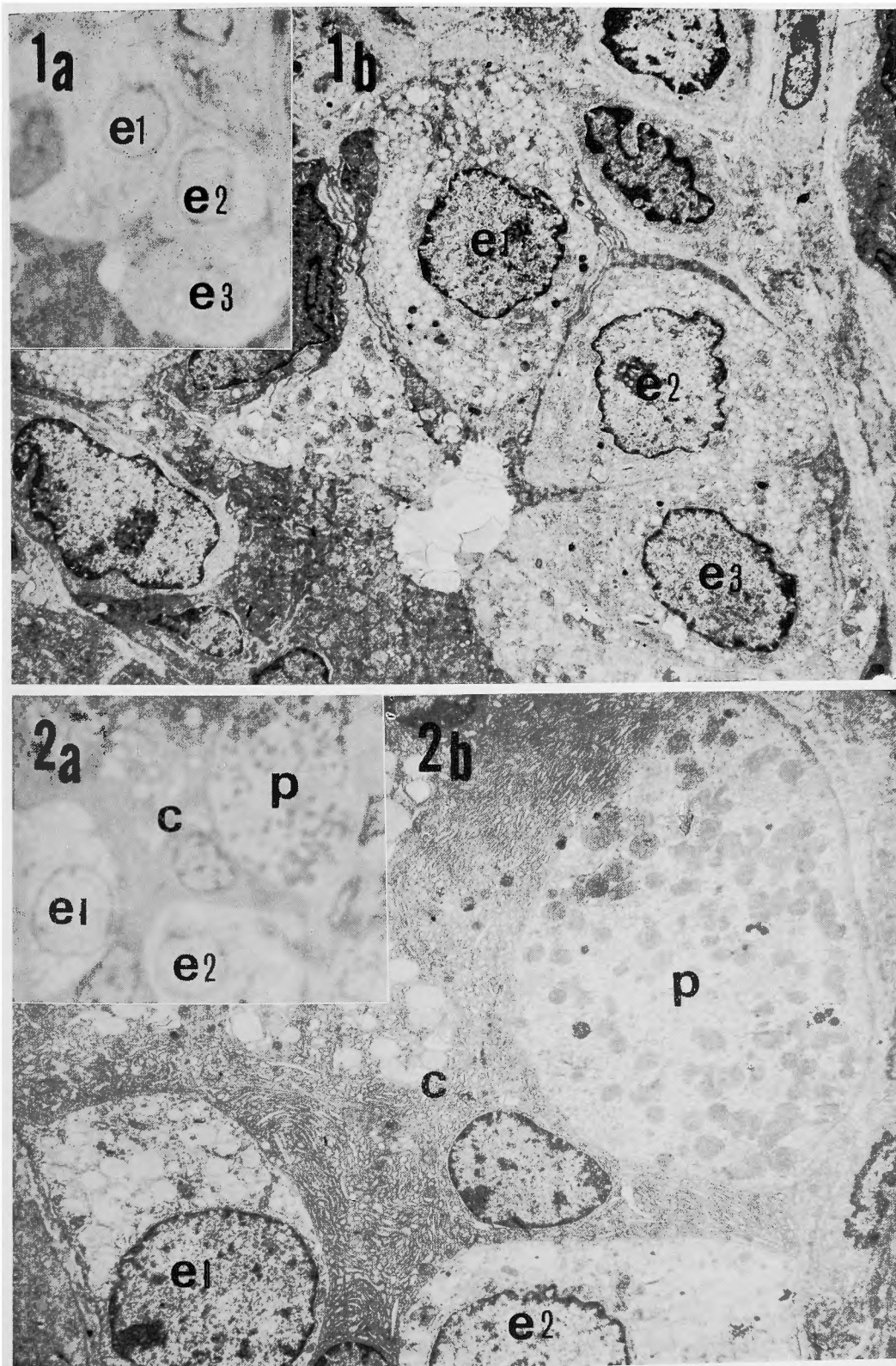
電顕による観察では、これらの細胞の細胞質内には、特徴的な分泌顆粒、よく発達したゴルジ装置、リボゾーム、粗面あるいは滑面小胞体、ミトコンドリア、微線維および中心小体などが存在していることが観察された。

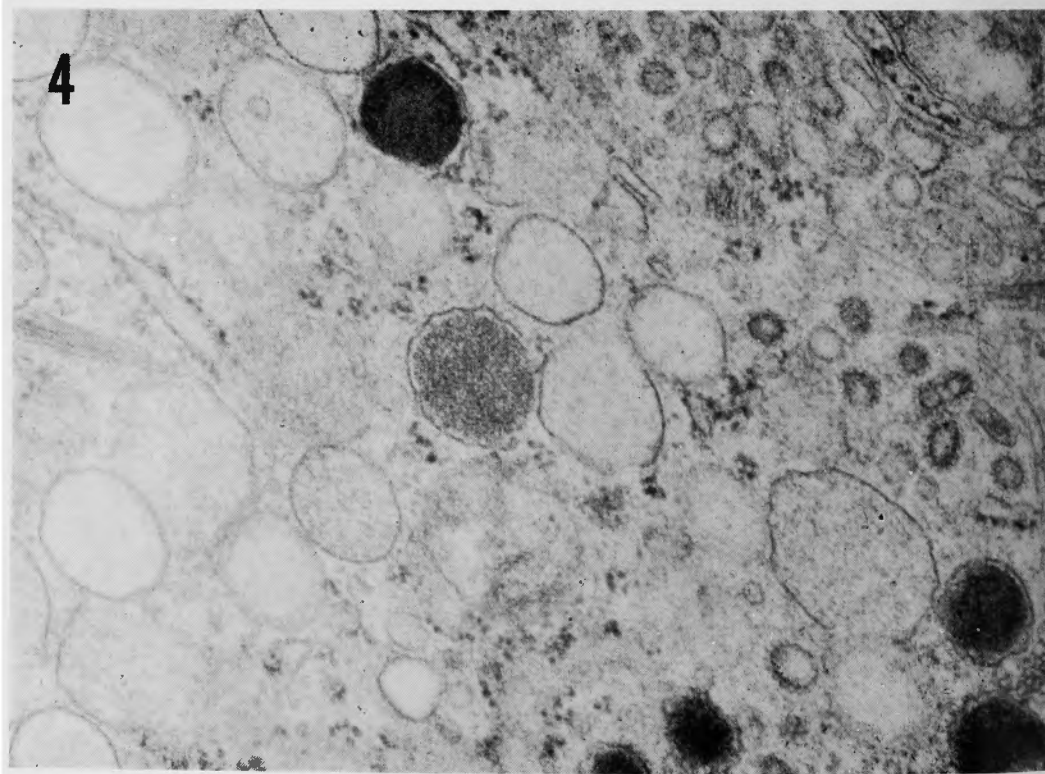
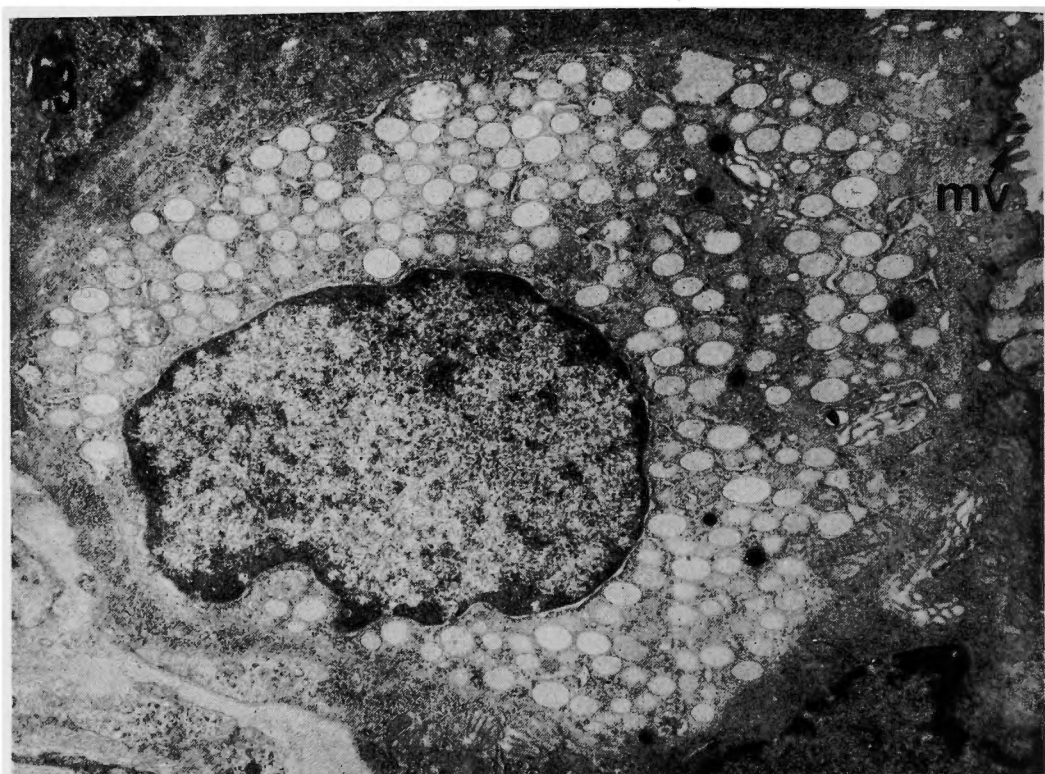
これら内分泌細胞は、それぞれ細胞の形、分泌顆粒および他の小器官などの形態学的相違から、胃幽門部では、少なくとも、5 種類の細胞型に、また、胃底部では、2 種類の細胞型に分類された。幽門腺内分泌細胞は、一種を除き、いずれも、先端は、微絨毛をもって腺腔に面し、かつ、基底面は基底膜に接しており、また、核は、細胞のほぼ中央から基底部に存在していた。これらの胃幽門腺内分泌細胞と神経終末との間には、直接的な接続は観察されなかった。胃底腺内分泌細胞の基底面は基底膜に接していたが、腺腔との直接の連絡は認められなかった。また、核は、細胞のほぼ中央に位置していた。それらの細胞と神経終末との関連は、胃幽門腺内分泌細胞に比べると、両者が、比較的、接して観察された (Fig. 20)。

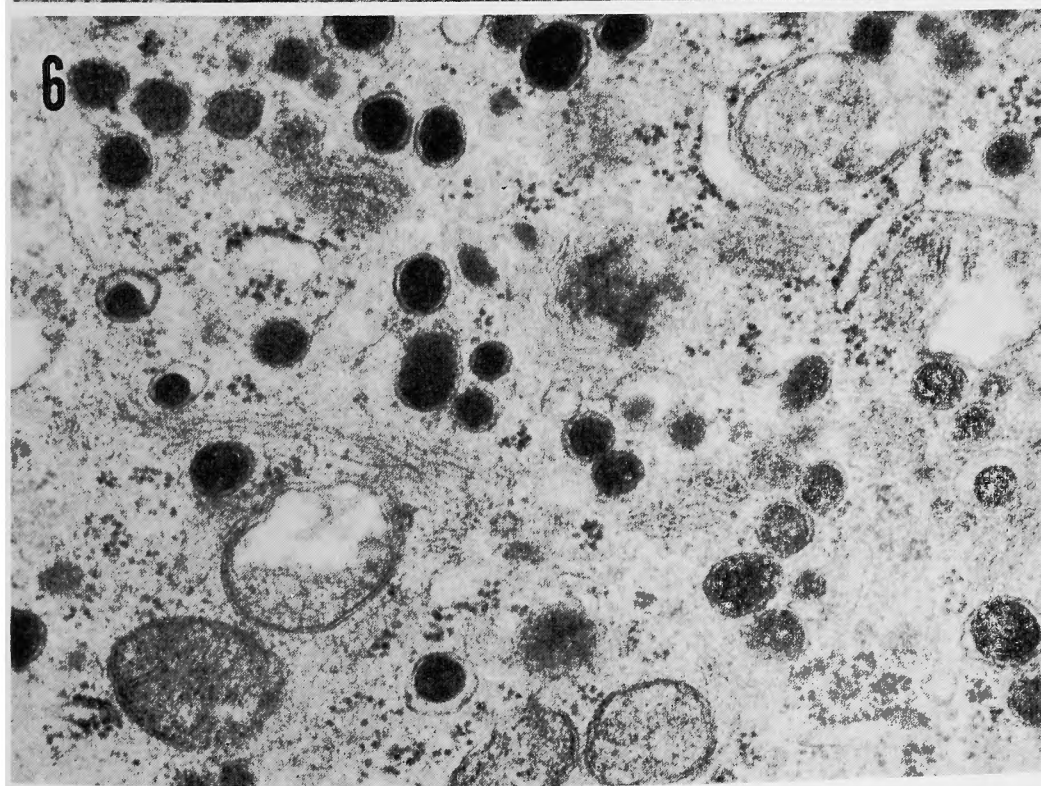
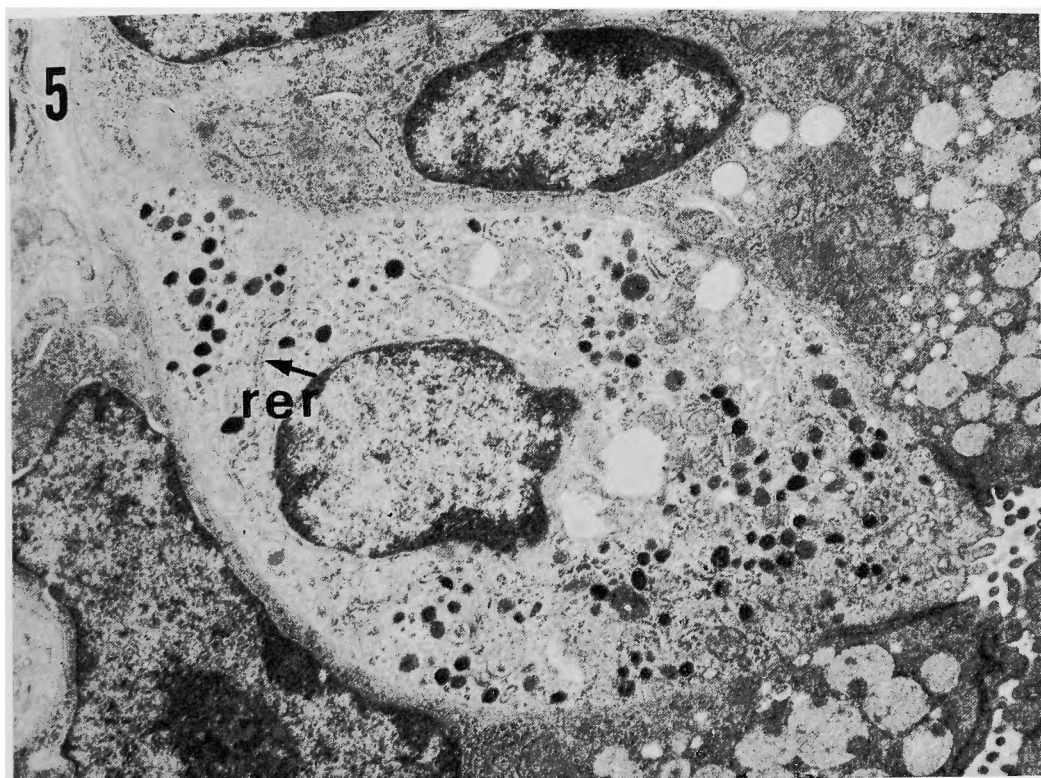
2. ラット胃における内分泌細胞の種類および分布について

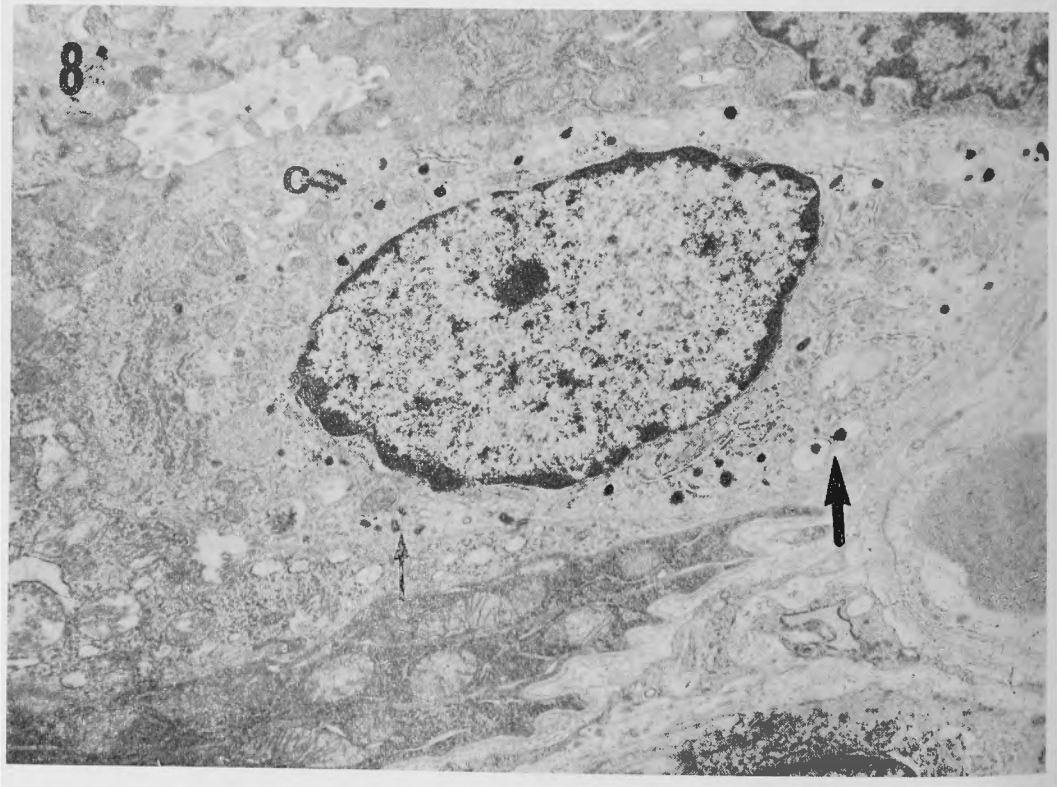
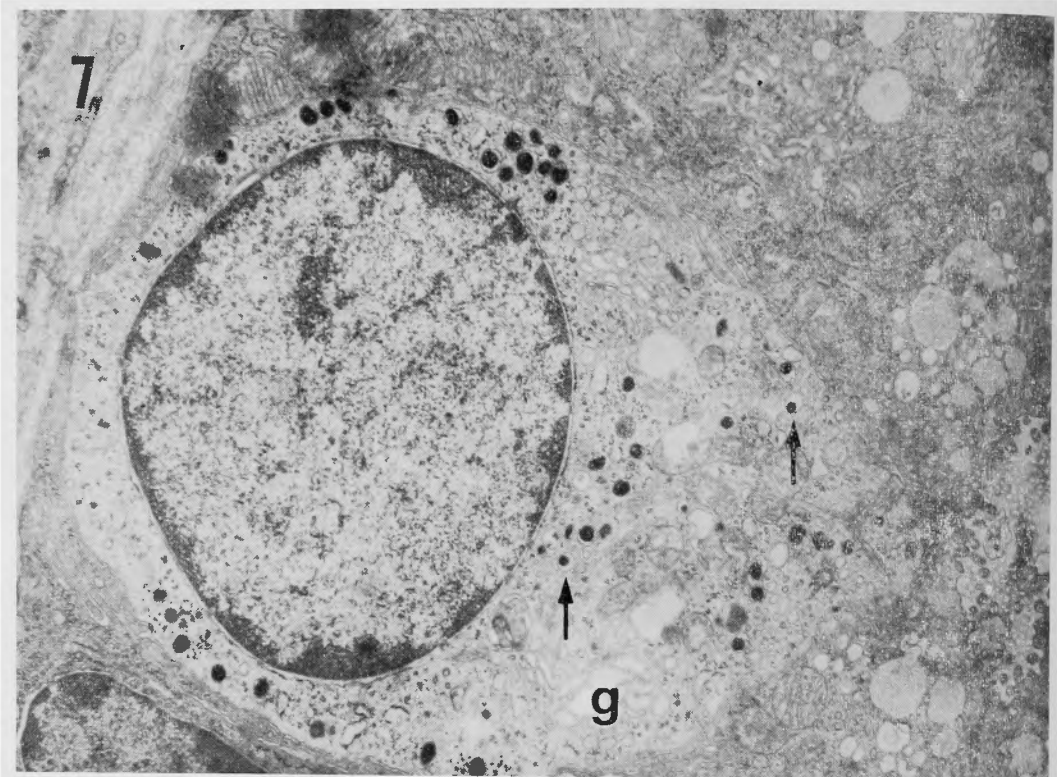
a. 幽門腺領域

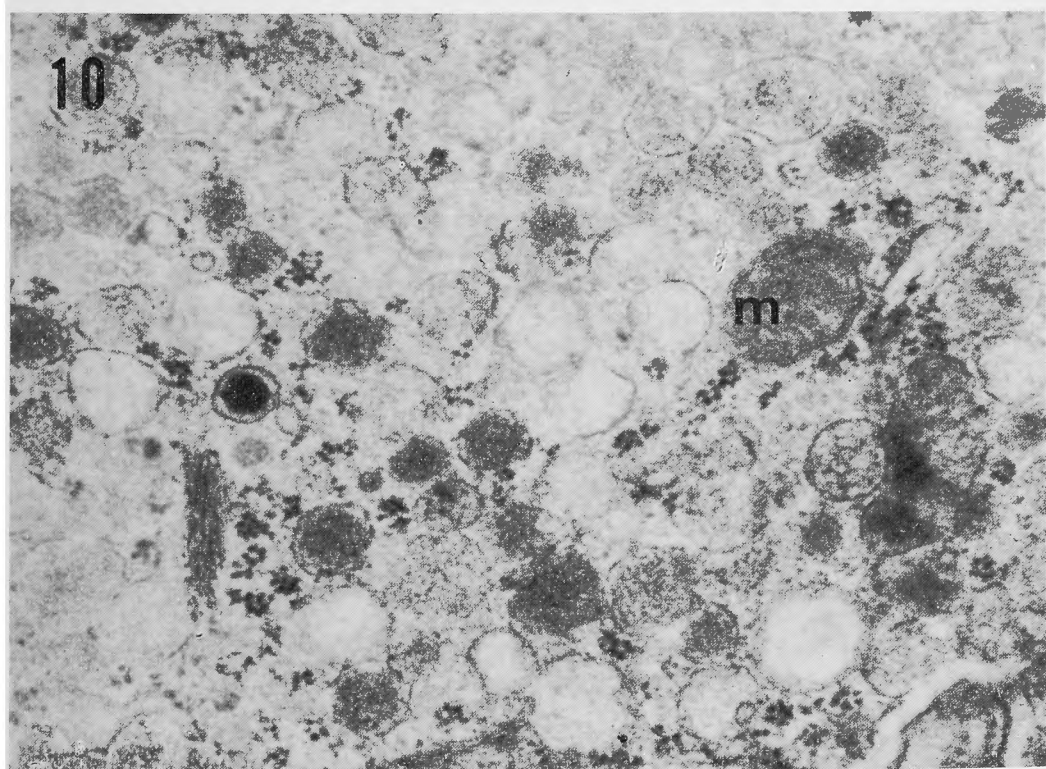
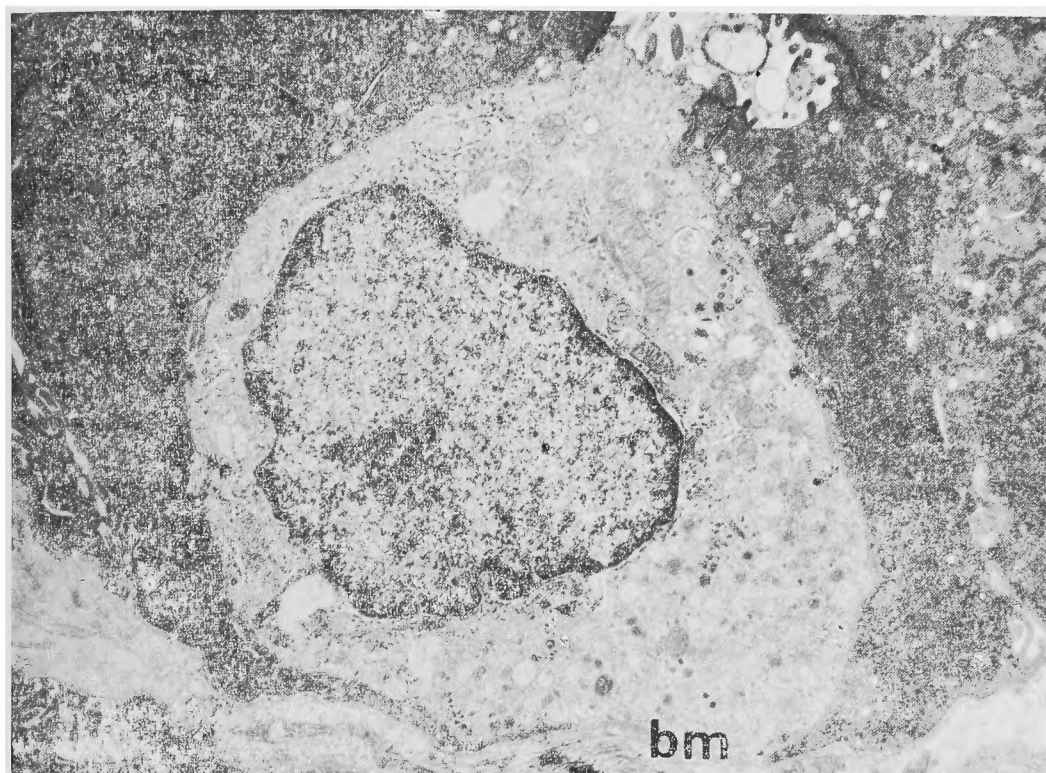
G細胞：幽門腺領域で、最もしばしば観察され、細

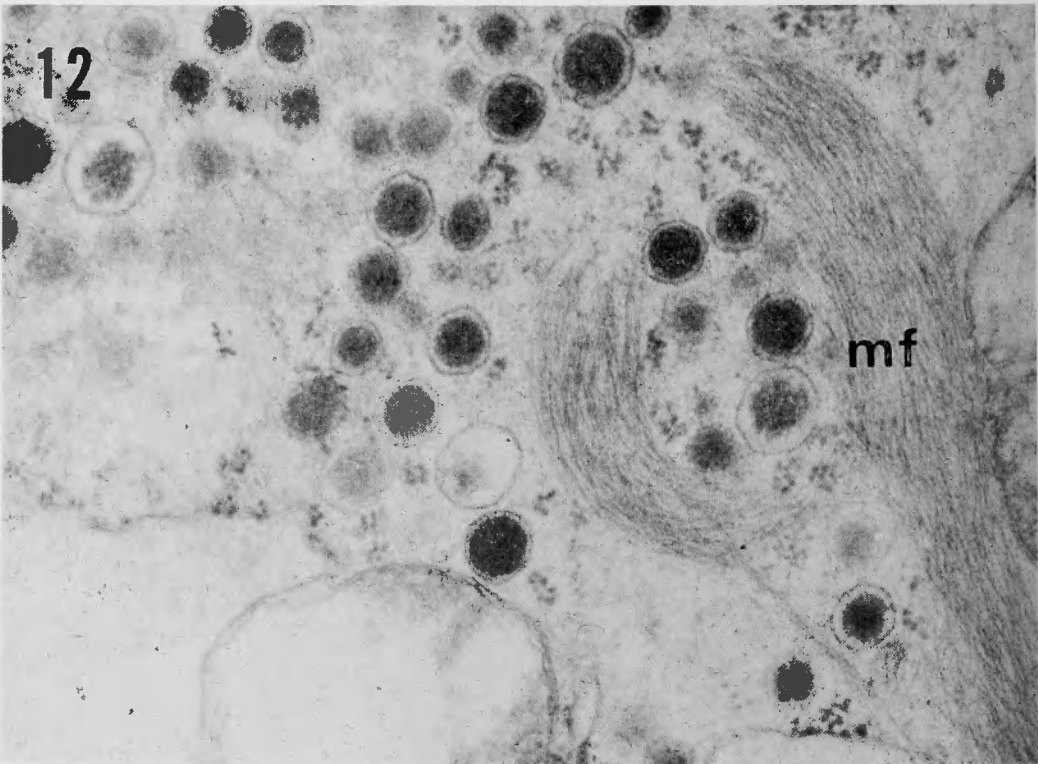


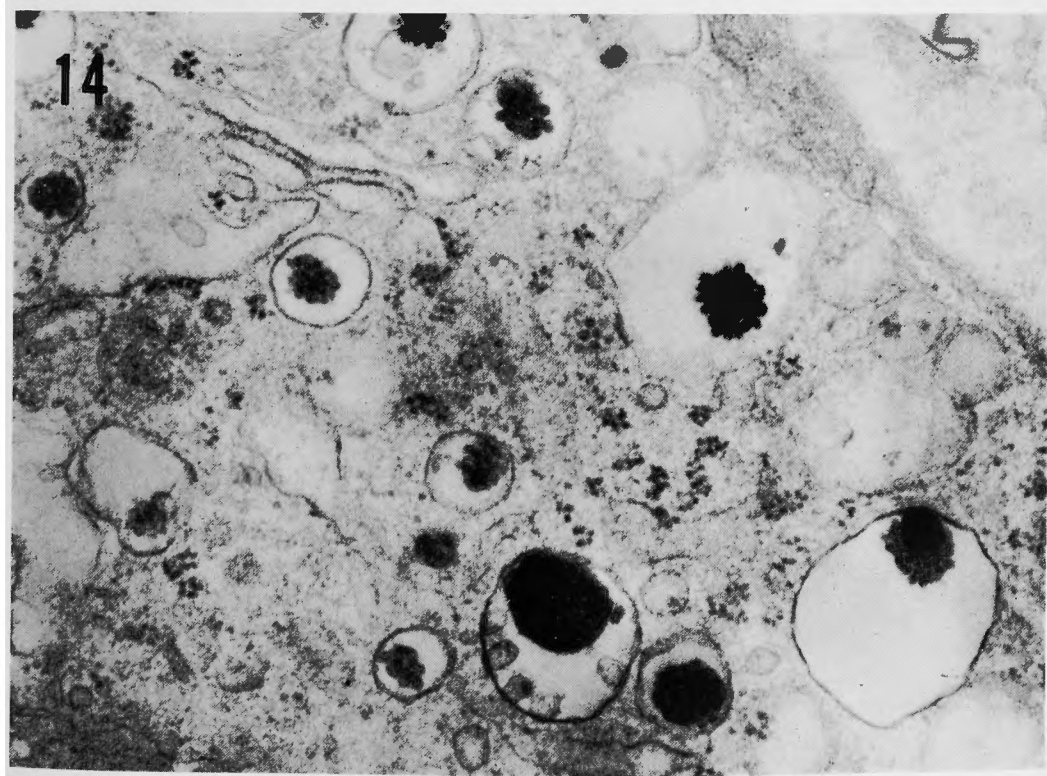
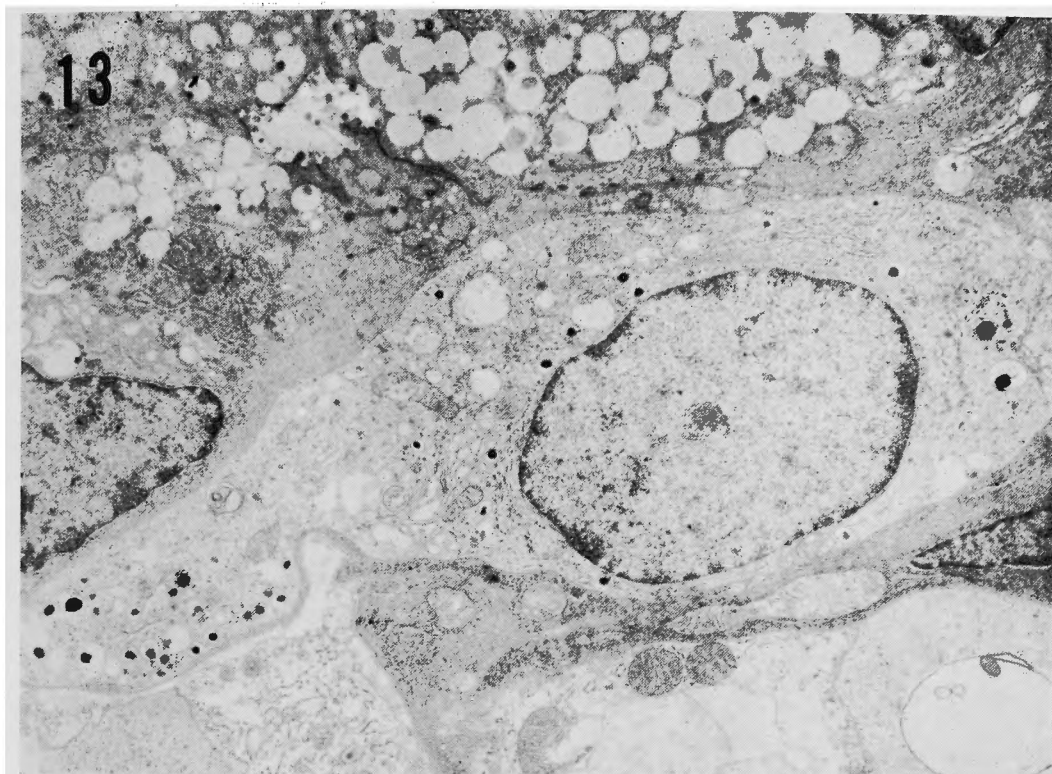


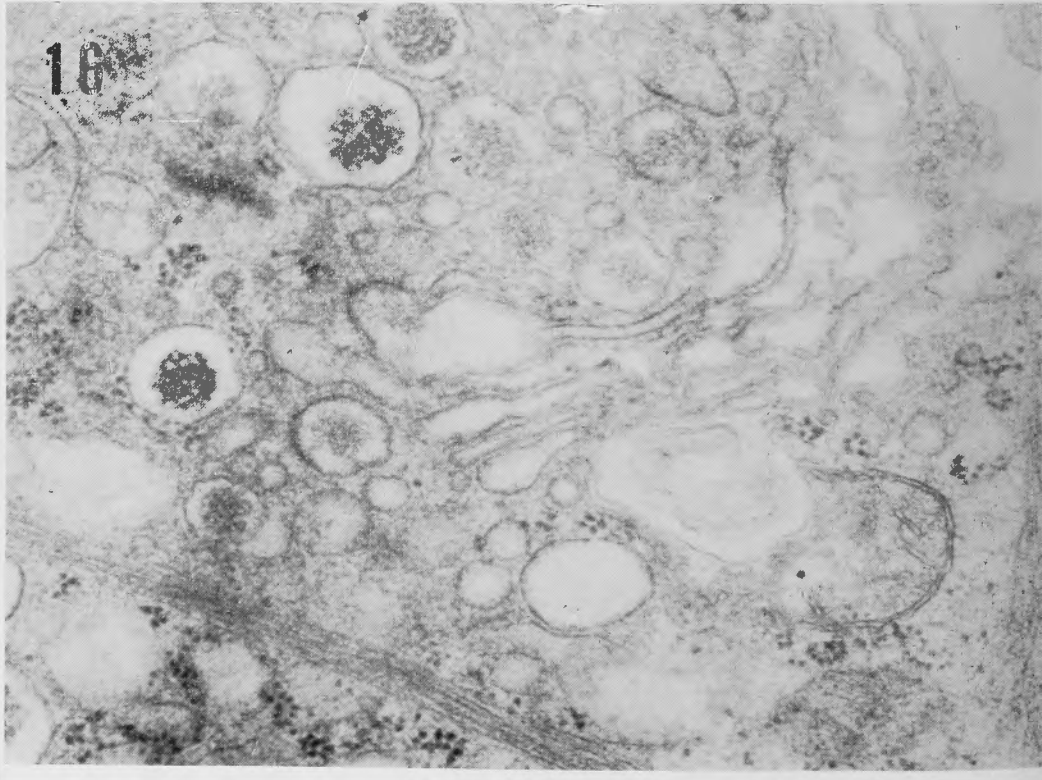


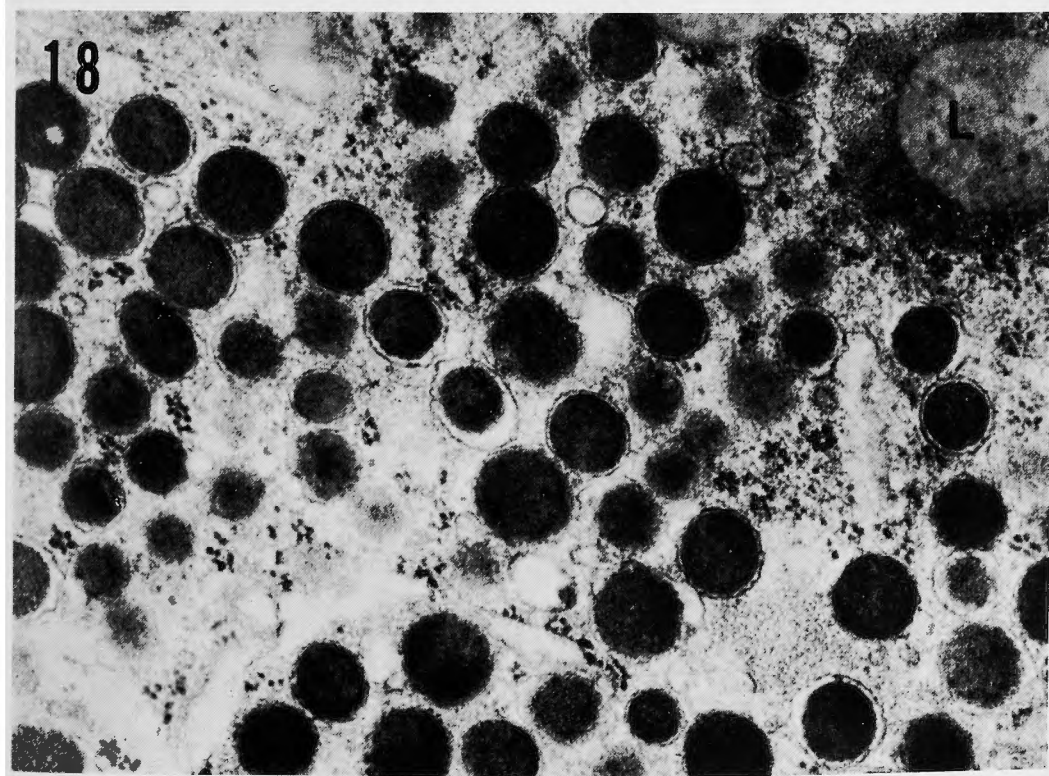
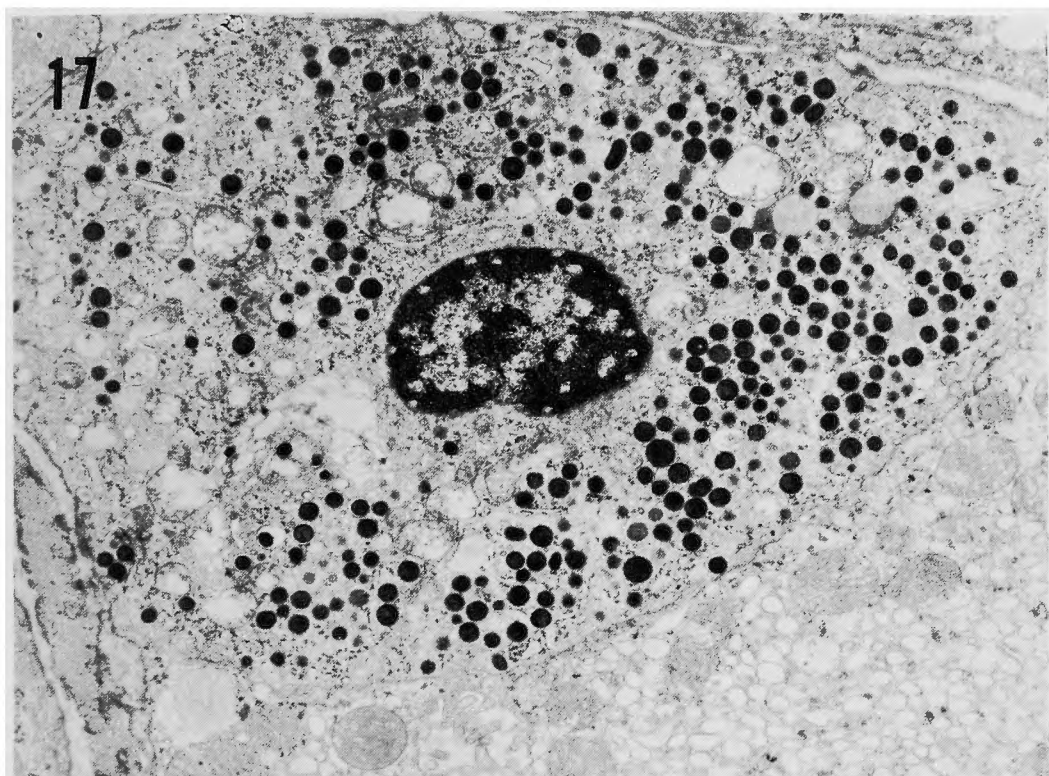


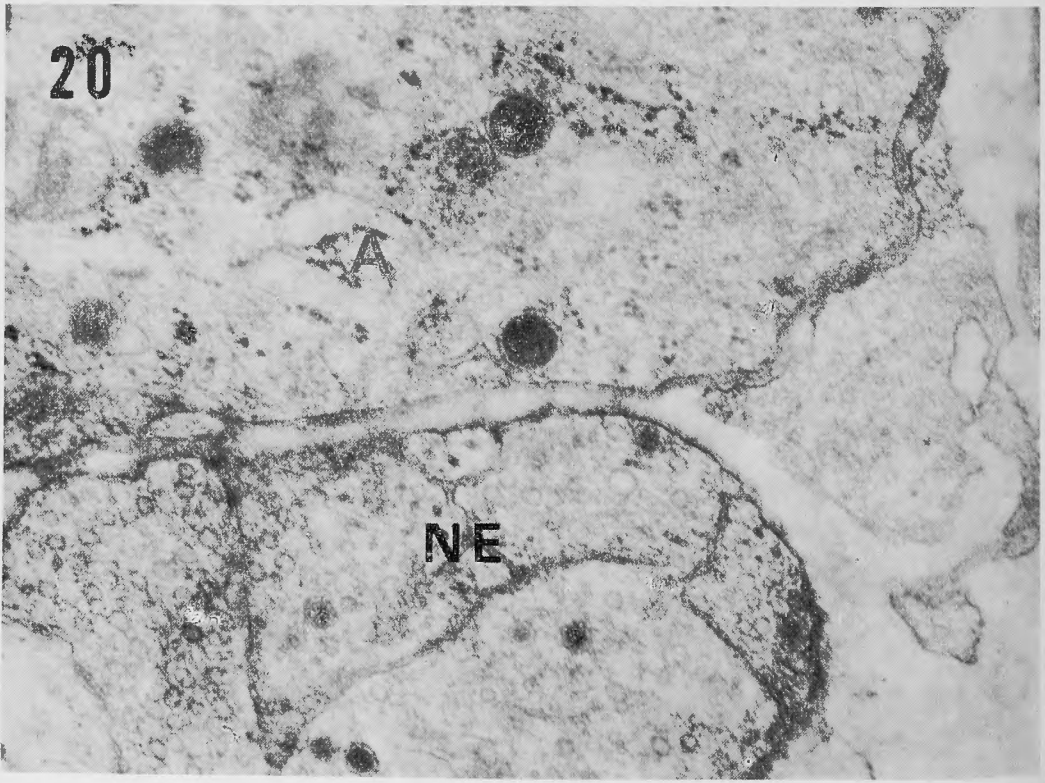
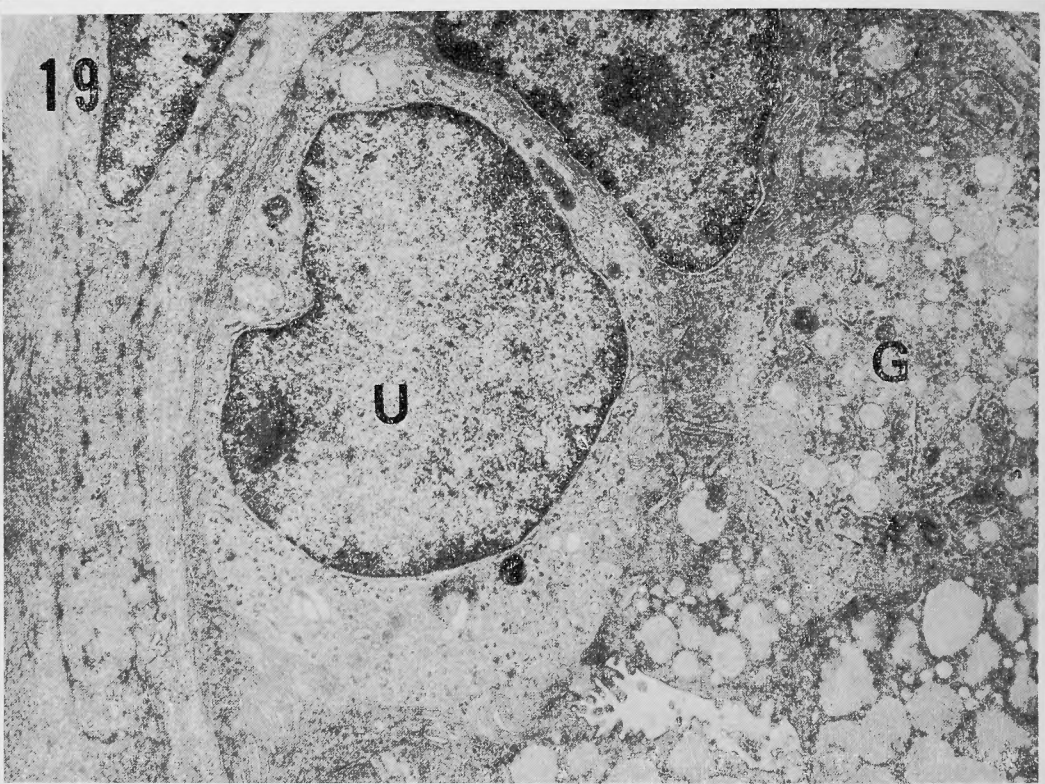












Explanation of figures

Fig. 1. 1a : Light micrograph of endocrine cells (e1, e2 and e3) of a pyloric gland in the rat stomach ($\times 1000$). 1b : Electron micrograph of a section adjacent to that shown in Fig. 1a (e1, e2 and e3 indicating the cells labeled e1, e2 and e3 in Fig. 1a) ($\times 4400$).

Fig. 2. 2a : Light micrograph of endocrine cells (e1 and e2) of a fundus gland in the rat stomach. p; parietal cell, c; chief cell ($\times 1000$). 2b : Electron micrograph of a section adjacent to that shown in Fig. 2a (e1, e2, p and c indicating the cells labeled e1, e2, p and c in Fig. 2a) ($\times 4400$).

Fig. 3. G cell from a pyloric gland showing diffusely located numerous secretory granules, most of them of low electron density. mv; microvilli ($\times 10400$).

Fig. 4. Part of a G cell at high magnification ($\times 48000$).

Fig. 5. EC cell from a pyloric gland showing diffusely located polymorphous secretory granules of high electron density. rer; rough endoplasmic reticulum ($\times 13000$).

Fig. 6. Part of an EC cell at high magnification ($\times 48000$).

Fig. 7. EC cell from a pyloric gland showing relatively few secretory granules appearing vesicular (arrow). g; Golgi apparatus ($\times 12000$).

Fig. 8. An endocrine cell from a pyloric gland showing various types of secretory granules; small dense secretory granules resembling those in EC cells (small arrow) and large cored-vesicular granules resembling those in cell type IV (large arrow). c; centriole ($\times 10800$).

Fig. 9. D cell from a pyloric gland showing basally located round secretory granules of moderate electron density. bm; basement membrane ($\times 10800$).

Fig. 10. Part of a D cell at high magnification. m; mitochondria ($\times 48000$).

Fig. 11. D₁ cell from a pyloric gland showing basally located relatively small round secretory granules of high electron density ($\times 13000$).

Fig. 12. Part of a D₁ cell at high magnification. mf; microfilament ($\times 48000$).

Fig. 13. Cell type IV from a pyloric gland showing various sized cored-vesicular secretory granules ($\times 8000$).

Fig. 14. Part of a cell type IV at high magnification ($\times 48000$).

Fig. 15. ECL cell from a fundus gland showing diffusely located round secretory granules of relatively low electron density. ly; lysosomes ($\times 14000$).

Fig. 16. Part of an ECL cell at high magnification ($\times 48000$).

Fig. 17. A cell from a fundus gland showing diffusely located numerous round secretory granules of high electron density ($\times 12000$).

Fig. 18. Part of an A cell at high magnification. L; lipid droplet ($\times 48000$).

Fig. 19. Unclassified endocrine cell (U) and part of a G cell (G) from a pyloric gland ($\times 10400$).

Fig. 20. Part of an A cell (A) and nerve ending (NE) from a fundus gland ($\times 48000$).

胞は、卵形あるいは錘形をなしている。分泌顆粒は、細胞質内に広く分布し、しかも多数みとめられる (Fig. 3)。分泌顆粒は、円形ないし楕円形で、直径約 250~300 μ で概して電子密度が低く、雲状を呈し、限界膜との境界も不明瞭である。また、ゴルジ装置の近傍や、時によっては、その他の部位に電子密度の極めて高い分泌顆粒も認められた (Fig. 4)。

EC細胞：細胞の外形は、卵形ないし錘形を呈し、幽門腺では、中等度の頻度で観察される。分泌顆粒は、細胞内に散在してみられる (Fig. 5)。分泌顆粒の特徴的な形態は、大きさ 150~200 μ で、円形、楕円形、卵形などの種々の形をした、多形性に富む、極めて電子密度の高い顆粒である。顆粒と限界膜と

は、多くは接近しているが、一部では、離れて、顆粒が偏心性に存在しているものもみられる (Fig. 6)。場合によっては、むしろ、後者の割合が多い細胞もみとめられたが、これらでは、比較的、顆粒数が少なく、ゴルジ装置の発達も著明なものが多い (Fig. 7)。

さらに、後に述べるIV型細胞との鑑別の困難な細胞も観察された (Fig. 8)。

D細胞：幽門腺で、比較的多くの頻度で認められ、はゞ、円形ないし錘形の細胞である。分泌顆粒は、主として、基底部に存在する (Fig. 9)。分泌顆粒は、大きさ 200 μ 程度、はゞ円形で、電子密度は中等度である。大部分は、限界膜との境が不明瞭である (Fig. 10)。

D₁細胞：長円形、楕円形の細胞で、幽門腺に比較的多い。分泌顆粒は、細胞基底部に多く存在する (Fig. 11)。分泌顆粒は、大きさ、150~200m μ 程度で、ほぼ円形、電子密度も高く、限界膜との境界も明瞭である。この細胞では、特に、微線維の発達がよい (Fig. 12)。

IV型細胞：細胞の外形は、主として、長円形で、頻度は比較的少なく、基底部は広く基底膜に接しているが、腺腔との接触は観察されなかった。顆粒数は比較的少なく、細胞内に散在する (Fig. 13)。分泌顆粒は、大きさ、250~500m μ 程度のは、ほぼ円形の空胞状を呈する限界膜から離れて、中央あるいは偏心性に存在し、電子密度が極めて高い。その個々の顆粒は、大部分、径20m μ 程度の大きさで、微細顆粒状の構造を示している (Fig. 14)。

以上の5種類の内分泌細胞のほか、細胞形態や、細胞内のゴルジ装置、リボソーム、粗面小胞体などの存在から、明らかに、内分泌細胞であると思われるものの、分泌顆粒が極めて乏しいために、以上のどの細胞型に属するものか分類し得ない細胞も観察された (Fig. 19)。

b. 胃底腺領域

ECL細胞：外形は楕円形で (Fig. 15)、胃底腺領域では最も多い。分泌顆粒は、細胞内に散在し、大きさ、300~500m μ で、ほぼ円形、電子密度は中等度ないしは低く、微細顆粒状を呈し、限界膜との間には、比較的明瞭である。しばしば、ライゾソームがみられる (Fig. 16)。

A細胞：ほぼ円形の外形で (Fig. 17)、頻度は、前者より少ない。分泌顆粒は、比較的多く、細胞内に散在している。大部分の分泌顆粒は、ほぼ円形で、大きさ、200~250m μ で、電子密度も高く、比較的、限界膜と接している。しばしば、脂肪滴がみられる (Fig. 18)。

IV. 考 察

いわゆる基底顆粒細胞が、微細構造上、内分泌機能をもつことの推定は、主として、その特殊な分泌顆粒の存在と共に、外分泌細胞と異なって、これらの細胞が、基底膜とは接しているが、腺腔面との接触がみられないことによった (Helander 1961, 1964)。

しかし、胃幽門腺領域においては、著者も観察したように、基底顆粒細胞が、特有な微絨毛をもって腺腔に接していることが確認され、これらは、むしろ、本

細胞が消化管内腔から適当な刺激を感受する機能をもつことの形態学的根拠として説明された。また、同時に、基底顆粒細胞と神経終末との接触がみられないこと、細胞質内に発達したリボソーム、粗面小胞体、ゴルジ装置など蛋白合成に必要な小器管などの存在することから、これら基底顆粒細胞が、特殊なポリペプチドを内分泌する細胞であることが推定される (Solcia ら 1967, 1969; Capella ら 1969; Sasagawa ら 1970)。

一方、体部における内分泌細胞では、腺腔面との接触は認められず、胃底腺内分泌細胞は圧迫や拡張などの機械的刺激を感受するものと推定されている (Kobayashi ら 1971)。ラットにおいても、胃底腺領域の内分泌細胞では、腺腔面との接触は認められず、上述の機能を推定させたが、同時に、これら胃底腺内分泌細胞と神経終末との関係が、比較的緊密であることは著者の観察結果からみても明らかで、胃底腺内分泌細胞が神経支配をうけている可能性がうかがえる。

いづれにせよ、これら胃に存在する内分泌細胞が、胃に特異的に存在する消化管ホルモンの起源細胞であることは、微細構造上の特徴から容易に推定されよう。

また、これら内分泌細胞には、組織化学的反応や、微細構造上、それも主として、分泌顆粒の形態などに、差異の認められる数種の細胞がみられ、これらの相違は、その産生ホルモンに相違のあることを推定せしめる (Solcia ら 1965, 1967)。さらに、これら内分泌細胞の微細構造は、動物の種類によって若干異なることも知られている (Solcia ら 1969) が、先述のように、近年、胃においては、各種の動物に共通して、G細胞、EC細胞、D細胞、D₁細胞、ECL細胞、およびA細胞の6種類の細胞型の内分泌細胞が存在することが確認されるようになった (Solcia ら 1973)。著者のラット胃における成績でも、これらの細胞型を、ほぼ完全に再確認することができた。

ラット胃における内分泌細胞の電顕的検索は、1958年、Kurosumi らの報告にもみられるが、Orci ら (1968) や Forssmann ら (1969) によって体系づけられたといえる。殊に、Forssmann らは、これらの細胞をI型からV型までの細胞型に分類し、各々の細胞型が、それぞれ異なった特殊な内分泌機能をもつことを推定した。すなわち、I型は、セロトニンを産生する従来の Enterochromaffin (EC) 細胞であり、II型は、膵臓のA細胞との形態学的類似性から、グルカゴン産生を推定させるA細胞であり、III型は、同じく膵

臓のD細胞との類似性から、不明のポリペプチドを分泌するD細胞であり、IV型は、胃幽門部においてカテコラミンを産生する Enterochromaffin-like (ECL) 細胞とも呼べる細胞であり、V型は、ガストリン産生のG細胞であるとした。

なお、著者のラット胃における内分泌細胞の検索結果を示したのが Table 1 である。

Table 1. Distribution and relative frequencies of different types of endocrine cells in the rat stomach

Cell type	Pylorus	Body
G	+++	
EC	+	
D	++	
D ₁	++	
IV	+	
ECL		+++
A		+
unclassified	+	

+++ most frequently observed
 ++ frequently observed
 + occasionally observed

幽門腺領域中層～深層には、G細胞が最も多く存在する。このG細胞が、Edkins (1905) 以来のガストリンの起源細胞であることは、ガストリン活性の分布状態 (Broome ら 1968) から推測され、さらに、近年における放射免疫測定法 (Berson & Yalow 1971) や蛍光抗体法 (McGuigan 1968b) によるガストリンおよびガストリン細胞の幽門腺領域における分布状態の知見などは、この推測を裏付けている。ラット胃における著者の検索結果も、幽門腺領域における分布や頻度からいって、G細胞がガストリンを産生する細胞であることを示唆させた。著者が観察したG細胞は、微細構造上、同じラット胃における Forssmann ら (1969) のV型細胞、Capella ら (1971) のG細胞と完全な一致をみた。

EC細胞は、Rapport ら (1948) や Erspamer & Asero (1952) によって胃腸管にその存在が確認されたセロトニンの産生細胞であるとされている。これは、EC細胞の胃腸管における分布と、生化学的あるいは組織化学的に検索されたセロトニンの分布とが、極めてよく一致していることによる。また、Argentaffin cell tumor といわれたカルチノイドの腫瘍内から

セロトニンが抽出された事実 (Lembeck 1953) と、カルチノイドの電顕所見 (Luse & Lacy 1960; Black 1968) は、EC細胞のセロトニン産生を再確認させ、同時に、銀還元性細胞の光顕と電顕の対比 (Penttilä 1969; Vassallo ら 1971) や、螢光組織化学と電顕の対比 (Håkanson ら 1971) などは、EC細胞のセロトニン産生を裏付けている。ラット胃において著者が観察したEC細胞も同様であり、かつ、Forssmann ら (1969) のI型細胞に一致するものであることから、本細胞は、セロトニンを含有する細胞であると考えられる。

D細胞は、一時期、X細胞と呼称されていた (Vassallo ら 1969; Capella ら 1969) が、勝ラ氏島D細胞との形態学的類似性からD細胞と名付けられた。D細胞は、また、一時、ガストリン産生細胞と考えられ (Cavallero ら 1967; Solcia ら 1967)、勝ラ氏島D細胞にもガストリンが証明されたり (Lomsky ら 1969; Greider & McGuigan 1971)、G細胞との組織化学的類似性が指摘され (Solcia ら 1969) たりしたが、ガストリン分泌のG細胞の存在の確認や、蛍光抗体法と電顕とを用いたガストリン細胞の対比は、D細胞のガストリン産生を否定している (Bussolati & Canese 1972; Greider ら 1972)。Fujita ら (1971) は、D細胞が、セクレチンなど胃液分泌抑制ホルモンを産生することを想定している。一方、セクレチンが、腸管に存在する他の内分泌細胞であるS細胞から分泌されることも実証され (Polak ら 1971b; Bussolati ら 1971)、D細胞がいかなる消化管ホルモンを分泌するものかは今後に貽された問題である。

D₁細胞は、Vassallo ら (1971) が、ヒト胃において、D細胞とは、組織化学的反応が若干異なり、微細構造上、多数の微線維とD細胞の分泌顆粒より小形で、電子密度もやや低い円形顆粒をもつ細胞として報告したものであるが、その産生ホルモンは不明である。ラット胃においては、D細胞とD₁細胞とを明確に区別した報告は未だみられない。Capella ら (1971) は、ラット胃において、Forssmann ら (1969) の報告したD細胞 (Ⅲ型細胞) を、ヒト胃におけるVassallo ら (1971) のD₁細胞に相当する細胞であるとしているものの、D細胞については詳述していない。著者の検索でも結論を下し得ないが、著者は、Forssmannの報告したⅢ型細胞をD細胞とし、これに類似してはいないが、少なくとも、その微細構造上、顆粒が小さく、また、微線維の多い、D細胞とは明らかに区別されるべき

内分泌細胞を観察し得たので、これをD₁細胞とした。

ECL細胞は、Håkanson & Owman ら (1966, 1967) が主として、ラット胃の体部に存在し、L-dopa を注射すると dopamine にかえる decarboxylase をもち、argentaffin ではないが argyrophil であり、OPT で螢光を発する細胞を、Enterochromaffin-like cell (ECL 細胞) と名付けたものであるが、ヒスタミン含有の細胞と考えられている。本細胞はまた、ヒスタミン以外に、ビタミン B₁₂ 結合蛋白の分布状態との関連 (Håkanson ら 1969) や、悪性貧血症例における本細胞の増殖 (Rubin 1969) などから、内因子との関連性も想定されている。ラット胃における ECL 細胞は、Forssmann ら (1969) がカテコラミンを産生すると推定したIV型細胞に形態学的に類似した点もあり、Forssmann らは、これに ECL 細胞の名を与えたが、著者の観察では、このIV型細胞は、主として、胃幽門部に観察されるものであり、胃底腺深層に存在する Håkanson ら (1967) や Thunberg (1967) らのヒスタミン含有の ECL 細胞とは明らかに異なっていると考えられる。著者の ECL 細胞は、分布や微細構造の類似性から、Capella ら (1971) によって検索された ECL 細胞に一致するものである。ECL 細胞は、著者の観察したラット胃においては、主として、主細胞と密接な関係をもって分布しており、このような解剖学的関係は、いわゆる遠くの標的に作用するという本々の内分泌機能とは異なっているものの、消化管における内分泌細胞と隣接細胞とは、stellate cell の関係にある (Rubin ら 1971) と考えれば、ECL 細胞が、主細胞に刺激を与える何らかのポリペプチドを産生する可能性を示唆せしめる。Bussolati ら (1973) も、本細胞が、酸・ペプシン分泌に関与したポリペプチドを産生していることを想定している。

A細胞は、脾以外の胃底腺領域にも存在することが知られているエンテログルカゴン (Sutherland & Duve 1948; Makman & Sutheland 1964) を産生する細胞といわれている。胃底腺領域における好銀性細胞の電顕的検索から、この細胞は、比較的古くから、グルカゴンと関連づけられ (Helander 1961)、同時に、豚ラ氏島A細胞との組織化学的反応の類似性 (Solcia ら 1965) や微細構造上の類似性 (Orci ら 1968) から、本細胞とグルカゴンとの関連性が強く示唆された。近年、螢光抗体法によっても、グルカゴン分泌細胞の胃腸管での存在が確認され (Polak ら 1971a)、電顕的な検索との間に、一致をみている。著者の観察

した A細胞も、Orci ら (1968) や Forssmann ら (1969) のラット胃における検索結果とよく一致している。

このほか、Forssmann ら (1969) が胃幽門部で観察した、いわゆるIV型細胞を、著者も観察し得たが、本細胞と EC 細胞との中間型とも思われる細胞も観察され、これらが全く別個の内分泌機能をもった細胞であるのか、あるいは、同一細胞のある異なった機能状態を表わしているものなのか、または、電顕資料作成時の人工的な変化によるものであるかなどは、現段階ではなお不明であるといわざるを得ない。

また、上述の分類にあてはめることが不可能な内分泌細胞も、しばしば、観察されたが、これらの細胞が、いかなる意味をもっているのかも不明である。

以上のように、電顕レベルにおいて分類された各種の内分泌細胞に対応する消化管ホルモンについての推測は、主として、両者の消化管における分布状態の対比によってなされている現況で、なお、これらの内分泌細胞が産生するホルモンの決定は、螢光抗体法やフェリチン抗体法 (電顕) によってなされなければならず今後に胎された問題であるといえよう。

Bussolati & Canese ら (1972) は、間接的螢光抗体法と電顕を併用して、少くとも、ネコに関しては、従来からの G細胞 (Vassallo ら 1969; Forssmann & Orci 1969) には、ガストリンが含まれているとしている。一方、Greider ら (1972) は、ヒトにおいて、螢光抗体法と酵素抗体法によってガストリン細胞を検索し、その電顕像では、一致する G細胞 (Pearse & Bussolati 1970; Creutzfeldt ら 1971) と、一致しない G細胞 (Sasagawa ら 1970; Vassallo ら 1971; Solcia ら 1969, 1970) とがあり、不一致の大きな要因として、電顕レベルでのサンプリング・エラーを指摘している。

しかしながら、螢光抗体法にも、抗原として用いる消化管ホルモンが合成純品であること、また、方法論にしても間接法でなく直接法であることなどの問題が胎されており、例えば、豚ラ氏島D細胞におけるガストリンの存在の有無などに関する問題 (Lomsky ら 1969; McGuigan ら 1971; Tobe ら 1974) や、種々の意見の不一致 (Solcia ら 1971; Pease ら 1972; McGuigan ら 1971, 1972; Mitschke 1971) など、この結論はなお今後に俟たなければならない現状である。

さらに、セロトニンとの関係がはっきりと確実視されてい

る EC 細胞についても、全く問題がないとはいえず、Rubin ら (1971) は、ラジオ・オートグラフィーを用いたマウス胃の内分泌細胞の検索から、少なくとも、セロニン合成に関しては、EC 細胞と他の内分泌細胞とを区別することは不可能であると述べている。

そのほかの内分泌細胞に関しても、その対応すべきホルモンとの関係は、今後に貽される点が多い。

著者の成績でも、消化管には、その微細構造を異にする数種類の内分泌細胞が存在していることは明白で、これらの細胞が、実際にどのようなメカニズムで、どのような物質を産生し、かつ放出し、どのように作用しているものであるかなど、その全貌は未だ不明である。

さらに、今後の検索が必要であると思われる。

V. 結 語

1. 2 日間、絶食させたラットの胃幽門部および胃体部から小組織片を採取し、前者では、幽門腺中層から深層にかけて、後者では、胃底腺深層に存在する内分泌細胞（基底顆粒細胞）を、電子顕微鏡によって検索した。

2. これらラット胃における多くの内分泌細胞の分泌顆粒は必ずしも細胞基底部にはなく、広く細胞質全体に散在して存在する傾向を示した。

3. 幽門腺領域の内分泌細胞は、殆んどが、腺腔とは微絨毛をもって接していたが、胃底腺領域の内分泌細胞では、腺腔面との接触がなく、神経終末との密接な関連が観察され、これら内分泌細胞が神経支配をうけている可能性が示唆された。

4. ラット胃内分泌細胞は、微細構造上、少なくとも 7 種類の細胞型に分類された。すなわち、胃幽門腺領域では、G 細胞、EC 細胞、D 細胞、D₁ 細胞および IV 型細胞の 5 種類の、胃底腺領域では、ECL 細胞および A 細胞の 2 種類の内分泌細胞が観察された。

5. これらの内分泌細胞は、その分布や微細構造上の特徴から、胃に存在する消化管ホルモンの起源細胞であると考えられ、各々の細胞型に対応されるべき消化管ホルモンについて考察を行った。

本論文の要旨は、第73回日本科学会総会で発表した。

本研究は、京都大学医学部外科学教室日笠頼則教授御指導の下に文部省総合研究班「胃腸脾内分泌系の細胞生理学的研究（班長・新潟大学医学部解剖学教室藤田恒夫教授）」班員京都大学医学部外科学教室戸部隆吉助教授および泉川文彦学士、金盛彦学士、山口孝之学士らと行った協同研究の一部で

ある。諸先生らに心から謝意を表すると共に、有益な示唆と御教示をいただいた新潟大学医学部解剖学教室藤田恒夫教授、名古屋市立大学医学部解剖学教室渡仲三教授、および本学医学部病理学教室翠川修教授、また、種々の便宜を与えていただいた関西電力病院杉本雄三院長、同院外科大津章、丸山泉、吉永道生の諸先生方、同院電顕室金戸三枝氏らに深謝する。なお、本研究の一部は、文部省科学研究費総合研究(A)の援助を受けた。附記して感謝の意を表する。

文 献

- Bayliss, W. M. and Starling, E. H.: The mechanism of pancreatic secretion. *J. Physiol.*, **28**: 325, 1902.
- Berson, S. A. and Yalow, R. S.: Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, **60**: 215, 1971.
- Black, W. C.: Enterochromaffin cell types and corresponding carcinoid tumors. *Lab. Invest.*, **19**: 473, 1968.
- Broome, A., Fyfe, B., and Olbe, L.: Localization of gastrin activity in the gastric antrum. *Acta Physiol. Scand.*, **74**: 331, 1968.
- Bussolati, G. and Pearse, A. G. E.: Immunofluorescent localization of the gastrin-secreting G cells in the pyloric antrum of the pig. *Histochemie*, **21**: 1, 1970.
- Bussolati, G., Capella, C., Solcia, E., Vassallo, G., and Vezzadini, P.: Ultrastructural and immunofluorescent investigation on the secretin cell in the dog intestinal mucosa. *Histochemie*, **26**: 218, 1971.
- Bussolati, G. and Canese, M. G.: Electron microscopic identification of the immunofluorescent gastrin cells in the cat pyloric mucosa. *Histochemie*, **29**: 198, 1972.
- Bussolati, G. and Monga, G.: Histochemical and ultrastructural investigation on the endocrine cells of the stomach in hypersecreting (pylorus-ligated) rats. *Virchows Arch. Abt. B. Zellpath.*, **13**: 55, 1973.
- Capella, C., Solcia, E. and Vassallo, G.: Identification of six types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rabbit. *Arch. hist. jap.*, **30**: 479, 1969.
- Capella, C., Vassallo, G. and Solcia, E.: Light and electron microscopic identification of the histamine-storing Argyrophil (ECL) cell in murine stomach and of its equivalent in other mammals. *Z. Zellforsch.*, **118**: 68, 1971.
- Carvalho, A. F., Welsch, U. and Pearse, A. G. E.: Cytochemical and ultrastructural observations on the argentaffin and argyrophil cells

- of the gastro-intestinal tract in mammals, and their place in the APUD series of polypeptide-secreting cells. *Histochemie*, **14**: 33, 1968.
- Cavallero, C., Solcia, E. and Sampietro, R.: Cytology of islet tumors and hyperplasias associated with the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut*, **8**: 172, 1967.
- Creutzfeldt, W., Arnold, R., Creutzfeldt, C., Feurle, G. and Ketterer, H.: Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly and hyperparathyroidism and in a Zollinger-Ellison tumors of the pancreas. *Europ. J. Clin. Invest.*, **1**: 461, 1971.
- Edkins, J. S.: On the chemical mechanism of gastric secretion. *Proc. Roy. Soc. B.*, **76**: 376, 1905.
- Erspamer, V. and Asero, B.: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*, **169**: 800, 1952.
- Ferreira, M. N.: Argentaffin and other "endocrine" cells of the small intestine in the adult mouse. I. Ultrastructure and classification. *Am. J. Anat.*, **131**: 315, 1971.
- Feyrter, F.: Über die peripheren Endocrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Verlag Wilhelm Mandrich, Wien, 1953.
- Forssmann, W. G., Orci, L., Pictet, R., Renold, A. E. and Rouiller, C.: The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. *J. Cell Biol.*, **40**: 692, 1969.
- Forssmann, W. G. and Orci, L.: Ultrastructure and secretory cycle of the gastrin-producing cell. *Z. Zellforsch.*, **101**: 419, 1969.
- Fujita, T. and Kobayashi, S.: Experimentally induced granule release in the endocrine cells of dog pyloric antrum. *Z. Zellforsch.*, **116**: 52, 1971.
- Fujita, T. and Kobayashi, S.: The cells and hormones of the GEP endocrine system—The current of studies. In *Gastro-entero-pancreatic endocrine system. A cell-biological approach.* (ed. by Fujita, T.) Igaku Shoin Ltd., Tokyo, p. 1, 1973.
- Gregory, R. A. and Tracy, H. J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut*, **5**: 103, 1964.
- Gregory, R. A.: Memorial lecture: The isolation and chemistry of gastrin. *Gastroenterology*, **51**: 953, 1966.
- Gregory, R. A., Tracy, H. J., French, J. M. and Sircus, W.: Extraction of a gastrin-like substance from a pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Lancet*, **1**: 1045, 1960.
- Greider, M. H. and McGuigan, J. E.: Cellular localization of gastrin in the human pancreas. *Diabetes*, **20**: 387, 1971.
- Greider, M. H., Steinberg, V. and McGuigan, J. E.: Electron microscopic identification of the gastrin cell of the human antral mucosa by means of immunocytochemistry. *Gastroenterology*, **63**: 572, 1972.
- Håkanson, R. and Owman, Ch.: Distribution and properties of amino acid decarboxylases in gastric mucosa. *Biochem. Pharm.*, **15**: 489, 1966.
- Håkanson, R. and Owman, Ch.: Concomitant histochemical demonstration of histamine and catecholamines in enterochromaffin-like cells of gastric mucosa. *Life Sciences*, **6**: 759, 1967.
- Håkanson, R., Lindstrand, K., Nordgren, L. and Owman, Ch.: Histamine-containing epithelial cells in rat stomach: A possible storage site for the intrinsic factor. *Europ. J. Pharm.*, **8**: 315, 1969.
- Håkanson, R., Owman, Ch., Sjöberg, N. O. and Spörng, B.: Amine mechanisms in enterochromaffin and enterochromaffin-like cells of gastric mucosa in various mammals. *Histochemie*, **21**: 189, 1970.
- Håkanson, R., Owman, Ch., Spörng, B. and Sundler, F.: Electron microscopic classification of amine-producing endocrine cells by selective staining of ultra-thin sections. *Histochemie*, **27**: 226, 1971.
- Helander, H. F.: A preliminary note on the ultrastructure of the argyrophile cells of the mouse gastric mucosa. *J. Ultrastr. Res.*, **5**: 257, 1961.
- Helander, H. F.: Ultrastructure of secretory cells in the pyloric gland area of the mouse gastric mucosa. *J. Ultrastr. Res.*, **10**: 145, 1964.
- Ito, S. and Winchester, R. J.: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. *J. Cell Biol.*, **16**: 541, 1963.
- Kobayashi, S., Fujita, T. and Sasagawa, T.: The endocrine cells of human duodenal mucosa. An electron microscope study. *Arch. hist. jap.*, **31**: 477, 1970.
- Kobayashi, S., Fujita, T. and Sasagawa, T.: Electron microscope studies on the endocrine cells of the human gastric fundus. *Arch. hist. jap.*, **32**: 429, 1971.
- Korman, M. G., Strickland, R. G. and Hansky, J.: The functional 'G' cell mass in atrophic gastritis. *Gut*, **13**: 349, 1972.
- Kurosumi, K., Shibasaki, S., Uchida, G. and Tanaka, Y.: Electron microscopic studies on the

- gastric mucosa of normal rats. *Arch. hist. jap.*, **15** : 587, 1958.
- Lembeck, F. : On 5-hydroxytryptamine in carcinoid tumors. *Nature*, **172** : 190, 1953.
- Lomsky, R., Langr, F. and Vortel, V. : Immunohistochemical demonstration of gastrin in mammalian islets of Langerhans. *Nature*, **223** : 618, 1969.
- Luft, J. H. : Improvements in epoxy resins embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9** : 409, 1961.
- Luse, S. A. and Lacy, P. E. : Electron microscopy of a malignant argentaffin tumor. *Cancer*, **13** : 334, 1960.
- Makman, M. H. and Sutherland, E. W. Jr. : Use of liver adenyl cyclase for assay of glucagon in human gastro-intestinal tract and pancreas. *Endocrinology*, **75** : 127, 1964.
- Marks, I. N., Bank, S. and Louw, J. H. : Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology*, **52** : 695, 1967.
- McGuigan, J. E. : Immunochemical studies with synthetic human gastrin. *Gastroenterology*, **54** : 1005, 1968a.
- McGuigan, J. E. : Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterology*, **55** : 315, 1968b.
- McGuigan, J. E. and Trudeau, W. L. : Serum gastrin concentrations in pernicious anemia. *N. Eng. J. Med.*, **282** : 358, 1970.
- McGuigan, J. E. and Greider, M. H. : Correlative immunochemical and light microscopic studies of the gastrin cell of the antral mucosa. *Gastroenterology*, **60** : 223, 1971.
- McGuigan, J. E., Greider, M. H. and Grawe, L. : Staining characteristics of the gastrin cell. *Gastroenterology*, **62** : 959, 1972.
- McGuigan, J. E. and Trudeau, W. L. : Differences in rates of gastrin release in normal persons and patients with duodenal-ulcer disease. *N. Eng. J. Med.*, **288** : 64, 1973a.
- McGuigan, J. E. and Trudeau, W. L. : Serum and tissue gastrin concentrations in patients with carcinoma of the stomach. *Gastroenterology*, **64** : 22, 1973b.
- McGuigan, J. E. : On the distribution and release of gastrin. *Gastroenterology*, **64** : 497, 1973c.
- Mitschke, H. : Vergleichende immunhistologische und cytochemische Untersuchungen der Gastrinzellen beim Menschen. *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.*, **353** : 347, 1971.
- Orci, L., Pictet, R., Forssmann, W. G., Renold, A. E. and Rouiller, C. : Structural evidence for glucagon producing cells in the intestinal mucosa of the rat. *Diabetologia*, **4** : 56, 1968.
- Osaka, M., Sasagawa, T., Kobayashi, S. and Fujita, T. : The endocrine cells in the human colon and rectum. An electron microscope study of biopsy materials. *Arch. hist. jap.*, **33** : 247, 1971.
- Pearse, A. G. E. : Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc. Roy. Soc. B.*, **170** : 71, 1968.
- Pearse, A. G. E. : The cytochemistry and ultrastructures of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.*, **17** : 303, 1969.
- Pearse, A. G. E. and Bussolati, G. : Immunofluorescence studies of the distribution of gastrin cells in different clinical states. *Gut*, **11** : 646, 1970.
- Pearse, A. G. E., Coulling, I., Weavers, B. and Friesen, S. : The endocrine polypeptide cells of the human stomach, duodenum, and jejunum. *Gut*, **11** : 649, 1970.
- Pearse, A. G. E. and Polak, J. M. : Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut*, **12** : 783, 1971.
- Pearse, A. G. E. and Bussolati, G. : The identification of gastrin cells as G cells. *Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat.*, **355** : 99, 1972.
- Penttilä, A. : Identification of enterochromaffin cells in adjacent Epon-embedded sections at light and electron microscopic levels. *Z. Zellforsch.*, **102** : 193, 1969.
- Polak, J. M., Bloom, S., Coulling, I. and Pearse, A. G. E. : Immunofluorescent localization of enteroglucagon cells in the gastrointestinal tract of the dogs. *Gut*, **12** : 311, 1971a.
- Polak, J. M., Bloom, S., Coulling, I. and Pearse, A. G. E. : Immunofluorescent localization of secretin in the canine duodenum. *Gut*, **12** : 605, 1971b.
- Polak, J. M., Stagg, B. and Pearse, A. G. E. : Two types of Zollinger-Ellison syndrome : immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. *Gut*, **13** : 501, 1972.
- Rapport, M. M., Green, A. A. and Page, I. H. : Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. *J. Biol. Chem.*, **174** : 735, 1948.
- Reynolds, E. S. : The use of lead citrate at high

- pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, **17** : 208, 1963.
- Rubin, W. : Proliferation of endocrine-like (enterochromaffin) cells in atrophic gastric mucosa. *Gastroenterology*, **57** : 641, 1969.
- Rubin, W., Gershon, M. D. and Ross, L. L. : Electron microscope radioautographic identification of serotonin-synthesizing cells in the mouse gastric mucosa. *J. Cell Biol.*, **50** : 399, 1971.
- Rubin, W. : Endocrine cells in normal human stomach. A fine structural study. *Gastroenterology*, **63** : 784, 1972a.
- Rubin, W. : An unusual intimate relationship between endocrine cells and other types of epithelial cells in the human stomach. *J. Cell Biol.*, **52** : 219, 1972b.
- Sasagawa, T., Kobayashi, S. and Fujita, T. : The endocrine cells in the human pyloric antrum. An electron microscope study of biopsy materials. *Arch. hist. jap.*, **32** : 275, 1970.
- Sjoerdsma, A. and Melmon, K. L. : The carcinoid spectrum. *Gastroenterology*, **47** : 104, 1964.
- Solcia, E. and Sampietro, R. : Cytologic observations on the pancreatic islets with reference to some endocrine-like cells of the gastrointestinal mucosa. *Z. Zellforsch.*, **68** : 689, 1965.
- Solcia, E., Vassallo, G. and Sampietro, R. : Endocrine cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Z. Zellforsch.*, **81** : 474, 1967.
- Solcia, E., Vassallo, G. and Capella, C. : Studies on the G cells of the pyloric mucosa, the probable site of gastrin secretion. *Gut*, **10** : 379, 1969.
- Solcia, E., Capella, C. and Vassallo, G. : Endocrine cells of the stomach and pancreas in states of gastric hypersecretion. *Rendic. Gastroenterol.*, **2** : 147, 1970.
- Solcia, E., Capella, C. and Vassallo, G. : On the staining of the gastrin cell. *Gastroenterology*, **61** : 794, 1971.
- Solcia, E., Pearse, A. G. E., Grube, D., Kobayashi, S., Bussolati, G., Creutzfeldt, W. and Gepts, W. : Revised Wiesbaden classification on gut endocrine cells. *Rendic. Gastroenterol.*, **5** : 16, 1973.
- Sutherland, E. W. and De Duve, C. : Origin and distribution of the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas. *J. Biol. Chem.*, **175** : 663, 1948.
- Thorson, Å., Biörck, G., Björkman, G. and Waldenström, J. : Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis. A clinical and pathologic syndrome. *Am. Heart J.*, **47** : 795, 1954.
- Thunberg, R. : Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat. *Exp. Cell Res.*, **47** : 108, 1967.
- Tobe, T., Henmi, K., Fukuchi, K., Chen, S. T. and Tachibana, S. : Distribution of gastrin in the human digestive organs. *Arch. hist. jap.*, **37** : 59, 1974.
- Toner, P. G. : Fine structure of argyrophil and argentaffin cells in the gastrointestinal tract of the fowl. *Z. Zellforsch.*, **63** : 830, 1964.
- Trudeau, W. L. and McGuigan, J. E. : Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, **59** : 6, 1970.
- Vassallo, G., Solcia, E. and Capella, C. : Light and electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the cat. *Z. Zellforsch.*, **98** : 333, 1969.
- Vassallo, G., Capella, C. and Solcia, E. : Endocrine cells of the human gastric mucosa. *Z. Zellforsch.*, **118** : 49, 1971.
- Watson, M. L. : Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **4** : 475, 1958.
- Yalow, R. S. and Berson, S. A. : Radioimmunoassay of gastrin. *Gastroenterology*, **58** : 1970a.
- Yalow, R. S. and Berson, S. A. : Size and charge distributions between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrin. *Gastroenterology*, **58** : 609, 1970b.
- Yalow, R. S. and Berson, S. A. : Further studies of the nature of immunoreactive gastrin in human plasma. *Gastroenterology*, **60** : 203, 1971.
- Zollinger, R. M. and Ellison, E. H. : Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann. Surg.*, **142** : 709, 1955.